



TITLE:

分泌タンパク質Serpin5はTollシグナル制御を介してがん抑制性細胞競合を促進する (Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

勝川, 美都子

CITATION:

勝川, 美都子. 分泌タンパク質Serpin5はTollシグナル制御を介してがん抑制性細胞競合を促進する. 京都大学, 2019, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2019-03-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21921>

RIGHT:

許諾条件により本文は2019-06-05に公開; © 2018 Elsevier Ltd. This manuscript version is made available under the CC-BY-NC-ND 4.0 license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). This is not the published version. Please cite only the published version. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.04.022>

(続紙 1)

京都大学	博士（生命科学）	氏名	勝川 美都子
論文題目	分泌タンパク質Serp5はTollシグナル制御を介してがん抑制性細胞競合を促進する		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>ヒトのがんの大半を占める上皮がんの発生・進展には、上皮細胞の頂底極性（apico-basal 極性）の崩壊が深く関与している。ショウジョウバエにおいても同様に、apico-basal 極性を司る進化的に保存されたがん抑制遺伝子 scribble（scrib）や discs large（dlg）を欠損する組織では、細胞が際限なく増殖し、浸潤性の腫瘍を形成して個体を死に至らしめる。興味深いことに、このような極性崩壊細胞は周囲を正常細胞に囲まれると過剰増殖できず、むしろ細胞競合を介して組織から排除されることが明らかになってきた。すなわち、細胞競合が上皮の内在性がん抑制機構として機能していると考えられる。しかしながら、その制御機構はいまだ不明な点が多い。本研究において私は、正常細胞が極性崩壊細胞の排除を制御するメカニズムを明らかにするために、正常細胞クローン（勝者）にのみ突然変異を導入する大規模なショウジョウバエ遺伝的モザイクスクリーニングを行った。その結果、極性崩壊細胞クローン（敗者）の排除を制御する勝者細胞の因子として Serpin5（Spn5）を同定することに成功した。Spn5 は Toll シグナルを負に制御する分泌タンパク質である。Spn5 変異細胞に囲まれた scrib 変異細胞は細胞競合による排除を免れるとともに、Toll シグナルの活性が上昇していたことから、Toll シグナルが敗者細胞において抑制されることが細胞排除に必要である可能性が示唆された。実際に、scrib 変異細胞クローンにおいて人為的に Toll シグナルを活性化すると、scrib 変異細胞クローンの排除の抑制と腫瘍化が引き起こされることがわかった。さらなる遺伝学的解析により、Toll シグナル活性化によって腫瘍化した scrib 変異細胞クローンでは、JNK シグナル経路の活性化と細胞内 F-actin の集積を介したがん抑制経路 Hippo 経路の抑制が起こっていることがわかった。以上の結果から、通常は正常細胞から分泌される Spn5 が極性崩壊細胞内の Toll シグナルを抑制することで細胞競合が引き起こされることが、また scrib 変異細胞内で Toll シグナルが活性化すると Hippo 経路の抑制により腫瘍化が引き起こされることが明らかになった。本研究は、Toll シグナルの抑制因子である Spn5 が細胞競合を介して内在性がん抑制機構に重要な役割を果たすことを明らかにしたものである。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

上皮細胞のapico-basal極性の崩壊とがんの進展とが正の相関を示すことはよく知られており、実際に様々な実験系において極性が崩壊した上皮細胞は高い増殖能を示す。ショウジョウバエにおいても同様に、apico-basal極性が崩壊した*scribble (scrib)*変異体の上皮組織では細胞が過剰に増殖して腫瘍を形成する。ところが興味深いことに、*scrib*変異細胞が正常細胞に囲まれた状況下では*scrib*変異細胞は過剰増殖せず、むしろ細胞死を起こして組織から排除される。このような細胞間相互作用を介した状況依存的な細胞排除現象は「細胞競合」と呼ばれる。これまでの研究により、正常細胞に囲まれた*scrib*変異細胞はTNF-JNK経路を活性化して細胞死を起こして組織から排除されることがわかっている。しかしながら、正常細胞と*scrib*変異細胞との間で分泌因子等を介した相互作用が存在するのかどうかについては不明であった。

本論文では、大規模なショウジョウバエEMSスクリーニングにより、細胞競合による*scrib*変異細胞の排除に必要な正常細胞側の遺伝子探索を行い、分泌型セリンプロテアーゼ阻害タンパク質をコードするSerp5遺伝子が同定された。Serp5は自然免疫経路であるToll経路を抑制するタンパク質である。実際に、Serp5遺伝子を欠損した細胞に囲まれた*scrib*変異細胞はTollシグナルの活性上昇とともに細胞競合による排除を免れて過剰増殖することがわかった。さらに、正常細胞に囲まれた*scrib*変異細胞内でTollシグナルを人為的に活性化させると、*scrib*変異細胞の排除が抑制されることが示された。そのメカニズムとして、*scrib*変異細胞内でTollシグナルが活性化するとJNKシグナルの活性化とF-アクチンの集積が起こり、これらによりHippo経路のエフェクターであるYki (YAPホモログ分子) が活性化することで*scrib*変異細胞の細胞死抑制と増殖促進が起こることが見出された。

本論文は、自然免疫シグナルががん抑制性の細胞競合を制御するという新たな現象を見いだすとともにそのメカニズムを明らかにしたものであり、当該研究領域のみならず生命科学の理解・発展に寄与する重要な発見を示すものである。また、学位論文は論理的かつ一貫性を持って記述されている。以上の理由から、本論文は博士(生命科学)の学位論文として価値あるものである。平成30年1月15日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日